

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém um valor nominal de 35 mg de agalsidase beta. Após reconstituição, em 7,2 ml de água para preparações injetáveis cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém 5 mg/ml (35 mg/7 ml) de agalsidase beta. A solução reconstituída tem de ser diluída posteriormente (ver secção 6.6).

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém um valor nominal de 5 mg de agalsidase beta. Após reconstituição, em 1,1 ml de água para preparações injetáveis cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém 5 mg/ml de agalsidase beta. A solução reconstituída tem de ser diluída posteriormente (ver secção 6.6).

A agalsidase beta é uma forma recombinante da α -galactosidase A humana e é produzida por tecnologia de ADN recombinante utilizando uma cultura de células de mamífero de ovário de Hamster Chinês (CHO). A sequência de aminoácidos da forma recombinante, assim como a sequência nucleotídica que a codificou, são idênticas à forma natural da α -galactosidase A.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.
Liofilizado ou pó branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fabrazyme está indicado para a terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência da α -galactosidase A).

Fabrazyme é indicado em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Fabrazyme deve ser efetuado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento e cuidados de doentes com a doença de Fabry ou com outras doenças metabólicas hereditárias.

Posologia

A dose recomendada de Fabrazyme é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez cada 2 semanas sob a forma de uma perfusão intravenosa.

Pode considerar-se a perfusão de Fabrazyme em casa, no caso de os doentes apresentarem boa tolerância às perfusões. A decisão de iniciar a perfusão em casa deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico responsável pelo tratamento. Os doentes que manifestem reações adversas, durante a perfusão em casa, devem interromper imediatamente o processo de perfusão e procurar

ajuda de um profissional de saúde. As perfusões subsequentes podem ter de ser administradas sob vigilância clínica. A dose e a taxa de perfusão devem permanecer constantes durante o período de perfusão em casa e não serem alteradas sem a supervisão de um profissional de saúde.

Populações especiais

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático.

Idosos

A segurança e a eficácia de Fabrazyme não foram estabelecidas em doentes com mais de 65 anos e, presentemente, não se pode recomendar um regime posológico nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Fabrazyme ainda não foram estabelecidas em crianças entre os 0 e os 7 anos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não se pode recomendar um regime posológico em crianças entre os 5 e os 7 anos. Não há dados disponíveis em crianças entre os 0 e os 4 anos.

Não são necessários ajustamentos da dose para crianças entre os 8 e os 16 anos.

Para doentes com peso < 30 kg, a taxa de perfusão máxima deve manter-se a 0,25 mg/min (15 mg/hora).

Modo de administração

Fabrazyme deve ser administrado por perfusão intravenosa (IV).

O ritmo inicial de perfusão IV não deve ser superior a 0,25 mg/min (15 mg/hora). A taxa de perfusão pode ser diminuída em caso de reações associadas à perfusão.

Depois da tolerância do doente estar bem estabelecida, o ritmo de perfusão pode ser aumentado em incrementos de 0,05 a 0,083 mg/min (aumentos de 3 a 5 mg/hora) em cada perfusão subsequente. Em ensaios clínicos com doentes clássicos, a taxa de perfusão foi aumentada progressivamente para atingir uma duração mínima de 2 horas. Este objetivo foi atingido após 8 perfusões iniciais a 0,25 mg/min (15 mg/hora), sem quaisquer RAPs, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma. Foi permitida uma nova redução do tempo de perfusão para 1,5 horas para os doentes sem novas RAPs durante as últimas 10 perfusões ou sem efeitos indesejáveis graves notificados nas últimas 5 perfusões. Cada aumento de 0,083 mg/min (~5 mg/hora) da taxa de perfusão foi mantido por 3 perfusões consecutivas, sem quaisquer RAPs novas, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma, antes dos aumentos subsequentes da taxa.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade com risco de vida (reação anafiláctica) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Imunogenicidade

Uma vez que a agalsidase beta (r-hαGAL) é uma proteína recombinante, prevê-se que doentes com atividade enzimática residual escassa ou ausente desenvolvam anticorpos IgG. A maioria dos doentes desenvolveu anticorpos IgG, geralmente no prazo de 3 meses após a primeira perfusão com Fabrazyme. Ao longo do tempo, no âmbito dos ensaios clínicos, a maioria dos doentes seropositivos demonstraram tendência decrescente nesta concentração (com base numa redução da concentração \geq a quatro vezes desde o título verificado no pico até à última medição) (40% dos doentes), de tolerância (ausência de anticorpos detectáveis confirmada por duas análises sucessivas de RIP (radioimunoprecipitação) (14% dos doentes) ou demonstraram estabilização (35% dos doentes).

Reações associadas à perfusão

Os doentes com anticorpos contra a agalsidase beta têm um risco mais elevado de reações associadas com a perfusão (RAPs), que são definidas como qualquer reação adversa relacionada que ocorra no dia da perfusão. Estes doentes devem ser tratados com precaução ao readministrar-se a agalsidase beta (ver secção 4.8).

Os anticorpos devem ser regularmente monitorizados.

Nos ensaios clínicos, sessenta e sete por cento (67%) dos doentes sofreram pelo menos uma reação associada com a perfusão (ver secção 4.8). A frequência das RAPs diminuiu com o tempo. As reações ligeiras a moderadas associadas com a perfusão, que surgiram nos doentes em tratamento com agalsidase beta durante os ensaios clínicos, foram controladas reduzindo a taxa de perfusão (~0,15 mg/min; 10 mg/hr) e/ou efetuando um pré-tratamento com anti-histamínicos, paracetamol, ibuprofeno e/ou corticosteroides.

Hipersensibilidade

Como com qualquer medicamento proteico intravenoso, são possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico.

Um pequeno número de doentes teve reações sugestivas de hipersensibilidade imediata (Tipo I). Caso ocorram reações alérgicas ou do tipo anafilático graves, deve considerar-se a interrupção imediata da administração de Fabrazyme e tem de se iniciar um tratamento apropriado. Devem ser seguidas as normas médicas padronizadas para o tratamento de emergências. Num ensaio clínico, através de uma re-introdução cuidadosa, o Fabrazyme foi administrado novamente aos 6 doentes que apresentavam anticorpos IgE ou a testes cutâneos positivos ao Fabrazyme. Neste ensaio, a administração inicial de teste foi uma dose baixa e uma taxa de perfusão lenta (1/2 da dose terapêutica administrada a 1/25 da taxa padrão inicial recomendada). Uma vez que se verifique que o doente tolera a perfusão, a dose pode ser aumentada até atingir a dose terapêutica de 1 mg/kg e a taxa de perfusão pode também ser gradualmente aumentada, de acordo com a tolerância.

Doentes com doença renal avançada

O efeito do tratamento com Fabrazyme no rim pode ser limitado em doentes com doença renal avançada.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação nem quaisquer estudos de metabolismo in vitro. Com base no seu metabolismo é pouco provável que agalsidase beta seja um candidato a interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

Fabrazyme não deve ser administrado com cloroquina, amiodarona, benoquin ou gentamicina devido ao risco teórico de inibição da atividade da α -galactosidase A intracelular.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de agalsidase beta em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam haver efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Fabrazyme não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que claramente necessário.

Amamentação

A agalsidase beta pode ser excretada no leite. Como não existem dados disponíveis sobre os efeitos em recém-nascidos expostos à agalsidase beta através do leite materno, recomenda-se parar a amamentação quando se utiliza Fabrazyme.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos potenciais de Fabrazyme na alteração da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fabrazyme sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são reduzidos no dia da sua administração devido à possível ocorrência de tonturas, sonolência, vertigem e síncope (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Sendo a agalsidase beta (r-h α GAL) uma proteína recombinante, prevê-se que doentes com atividade enzimática residual escassa ou ausente desenvolvam anticorpos IgG. Os doentes com anticorpos à r-h α GAL têm mais probabilidade de manifestar reações associadas à perfusão (RAP). Os casos de reações de hipersensibilidade imediata (Tipo 1) foram notificados num número reduzido de doentes (ver secção 4.4).

As reações adversas muito frequentes incluem arrepios, pirexia, sensação de frio, náuseas, vômitos, cefaleias e parestesias. Sessenta e sete por cento (67%) dos doentes manifestaram, pelo menos, uma reação associada à perfusão. No período pós-comercialização foram notificadas reações anafiláticas.

Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com um total de 168 doentes (154 homens e 14 mulheres) tratados com Fabrazyme administrado numa dose de 1 mg/kg a cada duas semanas, com um mínimo de uma perfusão durante um máximo de 5 anos, estão indicadas por Classe de Sistemas de Órgãos e frequência (muito frequentes: $\geq 1/10$, frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ e pouco frequentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) no quadro abaixo. A ocorrência de uma reação adversa num único doente é definida como pouco frequente face ao número relativamente reduzido de doentes tratados. As reações adversas notificadas apenas durante o período após a introdução no mercado estão também incluídas na tabela abaixo na categoria de frequência “desconhecida” (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas, na sua maioria, tiveram uma gravidade ligeira a moderada:

Incidência de reações adversas com o tratamento com Fabrazyme

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infecções e infestações	-	Nasofaringite	Rinite	-
Doenças do sistema imunitário	-	-	-	Reação anafilactóide
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, parestesia	Tonturas, sonolência, hipoestesia, sensação de queimadura, letargia, síncope	Hiperestesia, tremores	-
Afecções oculares	-	Lacrimação aumentada	Prurido ocular, hiperemia ocular	-
Afecções do ouvido e do labirinto	-	Zumbidos, vertigens	Inchaço auricular, dores no ouvido	-
Cardiopatias	-	Taquicardia, bradicardia, palpitações	Bradicardia sinusal	-
Vasculopatias	-	Rubor, hipertensão, palidez, hipotensão, afrontamentos	Frio nas extremidades	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Dispneia, congestão nasal, aperto da garganta, tosse, sibilos, dispneia exacerbada	Broncospasmo, dor faringolaríngea, rinorreia, taquipneia, congestão do tracto respiratório superior	hipóxia
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Dores abdominais, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto no estômago, hipoestesia oral, diarreia	Dispepsia, disfagia	-
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	Prurido, urticária, erupção cutânea, eritema, prurido generalizado, edema angioneurótico, rash máculo-papular, face inchada	Livedo reticular, rash eritematoso, rash pruriginoso, descoloração da pele, desconforto na pele	Vasculite leucocitoclástica

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	-	Dores nas extremidades, mialgias, lombalgias, espasmos musculares, artralgias, tensão muscular, rigidez musculoesquelética	Dor musculoesquelética	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios, febre, sensação de frio	Fadiga, opressão no peito, sensação de calor, edema das extremidades, dor, astenia, dor torácica, edema da face, hipertermia	Sensação de alteração da temperatura, estado gripal, dor no local da perfusão, reação no local da perfusão, trombose no local de injeção, mal-estar, edema	-
Exames complementares de diagnóstico				Diminuição da saturação de oxigénio

Para o propósito desta tabela, define-se $\geq 1\%$ como sendo reações que ocorrem em 2 ou mais doentes.

A terminologia das reações adversas baseia-se no *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)

Descrição de reações adversas seleccionadas

Reações associadas à perfusão

As reações associadas à perfusão consistiram mais frequentemente em febre e arrepios. Os sintomas adicionais incluíram dispneia ligeira ou moderada, hipóxia (diminuição da saturação de oxigénio) sensação de aperto na garganta, desconforto no peito, rubor, prurido, urticária, edema da face, edema angioneurótico, rinite, constrição brônquica, taquipneia, sibilos ligeiros a moderados; hipertensão, hipotensão, taquicardia, palpitações moderadas; dor abdominal, náuseas, vómitos; dor relacionada com a perfusão incluindo dor nas extremidades, mialgias e cefaleias.

As reações associadas com a perfusão resolveram-se com a redução da velocidade da perfusão, juntamente com a administração de anti-inflamatórios não esteróides, anti-histamínicos e/ou corticosteroides. Sessenta e sete por cento (67%) dos doentes tiveram pelo menos uma reação associada com a perfusão. A frequência das reações diminuiu com o tempo. A maioria destas reações pode ser atribuída à formação de anticorpos IgG e/ou à ativação do complemento. Demonstrou-se a presença de anticorpos IgE num número limitado de doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

A informação limitada dos ensaios clínicos sugere que o perfil de segurança do tratamento com Fabrazyme em doentes pediátricos entre os 5 e os 7 de idade, tratados tanto com 0,5 mg/kg a cada 2 semanas ou com 1,0 mg/kg a cada 4 semanas é semelhante aos doentes (com mais de 7 anos de idade) tratados com 1,0 mg/kg a cada 2 semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos foram utilizadas doses até 3 mg/kg de peso corporal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outro produto do tracto alimentar e do metabolismo –, enzimas.
Código ATC: A16AB04.

Doença de Fabry

A doença de Fabry é uma disfunção hereditária, heterogénea, progressiva e multissistémica, de sobrecarga lisossómica, que afeta tanto os homens como as mulheres. Caracteriza-se pela deficiência de α -galactosidase. A redução ou ausência de atividade da α -galactosidase resulta na presença de concentrações elevadas de GL-3 e na sua forma solúvel associada à lyso-GL-3 no plasma e na acumulação de GL-3 nos lisossomas de muitos tipos celulares, incluindo as células endoteliais e parenquimatosas, levando, em última análise, à deterioração clínica com risco de vida, como resultado de complicações renais, cardíacas e cerebro-vasculares.

Mecanismo de ação

A fundamentação da terapêutica de substituição enzimática consiste em restabelecer um nível de atividade enzimática suficiente para eliminar o substrato acumulado nos tecidos dos órgãos, prevenindo, estabilizando ou revertendo, assim, o declínio progressivo da função destes órgãos antes de ocorrerem lesões irreversíveis.

Após perfusão intravenosa, a agalsidase beta é rapidamente removida da circulação e é captada pelo endotélio vascular e pelas células parenquimatosas nos lisossomas, provavelmente através dos receptores da manose-6-fosfato, manose e da asialoglicoproteína.

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e a segurança de Fabrazyme foram avaliadas em dois estudos pediátricos, num estudo de determinação de dose, em dois ensaios clínicos com dupla ocultação, controlados com placebo, num estudo aberto de extensão em doentes do sexo masculino e do sexo feminino e na literatura científica publicada.

No estudo de determinação de dose, avaliaram-se os efeitos de 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg, uma vez de 2 em 2 semanas, e de 1,0 e 3,0 mg/kg, uma vez, de 2 em 2 dias. Observou-se uma redução da GL-3 no rim, coração, pele e plasma com qualquer das doses. A GL-3 plasmática depurou de um modo dependente da dose, mas foi menos consistente na dose de 0,3 mg/kg. Para além disso, as reações associadas com a perfusão foram dependentes da dose.

No primeiro ensaio clínico controlado com placebo, com 58 doentes com doença de Fabry com fenótipo clássico (56 homens e 2 mulheres), o Fabrazyme foi eficaz na eliminação da GL-3 do endotélio vascular do rim após 20 semanas de tratamento. Esta depuração foi obtida em 69% (20/29) dos doentes tratados com Fabrazyme, mas em nenhum dos doentes com placebo ($p < 0,001$). Esta observação foi posteriormente confirmada por uma diminuição estatisticamente significativa dos depósitos de GL-3 em análise combinada de rim, coração e pele, assim como em cada um destes órgãos, em doentes tratados com agalsidase beta, por comparação com doentes tratados com placebo ($p < 0,001$). A depuração sustentada de GL-3 do endotélio vascular do rim durante o tratamento com agalsidase beta foi ainda demonstrada no estudo aberto de extensão. Verificou-se em 47 dos 49 doentes (96%) com informação disponível no mês 6, e em 8 dos 8 doentes (100%) com informação disponível no final do estudo (num total de 5 anos de tratamento). A eliminação de GL-3 foi também

conseguida em muitos outros tipos de células do rim. Os níveis plasmáticos de GL-3 normalizaram rapidamente com o tratamento e mantiveram-se normais ao longo de 5 anos.

A função renal, medida pela taxa de filtração glomerular e pelos níveis de creatinina sérica, bem como pela proteinúria, manteve-se estável na maioria dos doentes. Contudo, o efeito do tratamento com Fabrazyme na função renal foi limitado em alguns doentes com doença renal avançada.

Embora não se tenha realizado nenhum estudo para determinar o efeito nos sintomas e sinais neurológicos, os resultados indicam igualmente que os doentes podem obter uma redução da dor e uma melhoria de qualidade de vida através da terapêutica de substituição enzimática.

Conduziu-se outro estudo com dupla ocultação, controlado com placebo, com 82 doentes com doença de Fabry com fenótipo clássico (72 homens e 10 mulheres), para determinar se o Fabrazyme poderia reduzir a incidência de doença renal, cardíaca ou cerebro-vascular, ou de morte. A taxa de acontecimentos clínicos foi substancialmente mais baixa nos doentes tratados com Fabrazyme em comparação com os doentes tratados com placebo (redução do risco = 53% por intenção de tratamento ($p=0,0577$); redução do risco = 61% no conjunto da população incluída no protocolo do estudo ($p=0,0341$)). Este resultado foi consistente nos acontecimentos renais, cardíacos e cerebro-vasculares.

Dois grandes estudos observacionais seguiram um grupo de doentes ($n = 89$ a 105) que foram mantidos com a dose padrão de Fabrazyme ($1,0$ mg/kg a cada 2 semanas) ou atribuídos a uma dose reduzida de Fabrazyme ($0,3$ - $0,5$ mg/kg a cada 2 semanas) seguida por uma troca para agalsidase alfa ($0,2$ mg/kg a cada 2 semanas) ou diretamente trocados para agalsidase alfa ($0,2$ mg/kg a cada 2 semanas). Devido ao desenho observacional e multicêntrico destes estudos baseados num ambiente clínico da vida real, existem fatores de confusão que afetam a interpretação dos resultados, incluindo a seleção de doentes e a atribuição de grupos de tratamento e os parâmetros disponíveis entre os núcleos ao longo do tempo. Devido à raridade da doença de Fabry, as populações de estudo dos estudos observacionais sobrepuseram-se e os grupos de tratamento nos respetivos estudos foram pequenos. Além disso, a maioria dos doentes com doença mais grave, especialmente homens, continuou com a dose padrão de Fabrazyme, enquanto que a mudança de tratamento ocorreu com mais frequência em doentes com doença menos grave e mulheres. Portanto, as comparações entre os grupos devem ser interpretadas cuidadosamente.

O grupo de dose padrão de Fabrazyme demonstrou não existir alterações significativas na função cardíaca, renal ou neurológica ou nos sintomas relacionados à doença de Fabry. Da mesma forma, nenhuma alteração significativa na função cardíaca ou neurológica foi observada em doentes no grupo de redução de dose de Fabrazyme. No entanto, a deterioração nos parâmetros renais, como medido pela taxa de filtração glomerular estimada (eTFG), foi observada em doentes tratados com uma dose mais baixa ($p < 0,05$). As reduções anuais na eTFG foram atenuadas em doentes que voltaram para a dose padrão de Fabrazyme. Estes resultados são consistentes com as evidências de 10 anos de acompanhamento do *Canadian Fabry Disease Initiative Registry*.

Nos estudos observacionais, foi observado um aumento nos sintomas relacionados com a doença de Fabry (p. ex., dor gastrointestinal, diarreia) em doentes que receberam uma redução da dose de agalsidase beta.

Também no período após a comercialização, ganhou-se experiência em doentes que iniciaram o tratamento com Fabrazyme com a dose de 1 mg/kg a cada 2 semanas e, subsequentemente, passaram a uma dose reduzida durante um período prolongado. Em alguns destes doentes, foi espontaneamente notificado um aumento de alguns dos seguintes sintomas: dor, parestesia e diarreia, bem como manifestações cardíacas, renais e do sistema nervoso central. Estes sintomas notificados assemelham-se à evolução natural da doença de Fabry.

Os resultados destes estudos e a experiência após a comercialização indicam que o tratamento com Fabrazyme na dose de 1 mg/kg a cada duas semanas oferece benefícios clínicos nos principais objetivos clínicos em doentes com doença de Fabry em estadios inicial e avançado. Como esta

condição é lentamente progressiva, a detecção e o tratamento precoces são essenciais para atingir os melhores resultados.

Numa análise realizada no Fabry Registry, as taxas de incidência (intervalo de confiança de 95%) do primeiro acontecimento clínico grave em doentes clássicos do sexo masculino tratados com Fabrazyme com anticorpos IgG anti-agalsidase beta sustentados foram 43,98 (18,99, 86,66), 48,60 (32,03, 70,70) e 56,07 (30,65, 94,07) por 1000 pessoas-ano nos grupos de pico de título baixo, médio e alto, respetivamente. Estas diferenças observadas não foram estatisticamente significativas.

População pediátrica

Num estudo aberto pediátrico, dezasseis doentes com a doença de Fabry (entre os 8 e os 16 anos; 14 do sexo masculino e 2 do feminino) foram tratados durante um ano com 1,0 mg/kg a cada 2 semanas. A depuração de GL-3 no endotélio vascular cutâneo superficial foi conseguida em todos os doentes que apresentavam acumulação de GL-3 na linha de base. As 2 doentes do sexo feminino tinham pouca ou nenhuma acumulação de GL-3 no endotélio vascular cutâneo superficial na linha de base, pelo que esta conclusão se aplica apenas a doentes do sexo masculino.

Num estudo aberto pediátrico adicional de 5 anos, 31 doentes do sexo masculino dos 5 aos 18 anos foram aleatorizados antes do início dos sintomas clínicos envolvendo os principais órgãos e tratados com dois regimes de doses mais baixas de agalsidase beta, 0,5 mg/kg a cada 2 semanas ou 1,0 mg/kg a cada 4 semanas. Os resultados foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. Os resultados de GL-3 no endotélio vascular cutâneo superficial foram reduzidos a zero ou mantidos a zero em todos os pontos avaliados no tempo após a linha de base durante o tratamento em 19/27 doentes que completaram o estudo sem um aumento da dose. Foram efetuadas biópsias renais na linha de base e aos 5 anos num subgrupo de 6 doentes: no total, as pontuações GL-3 do endotélio capilar renal foram reduzidas a zero, mas foram observados efeitos altamente variáveis no GL-3 nos podócitos, com redução em 3 doentes. Dez (10) doentes atingiram os critérios por protocolo para aumento da dose, dois (2) tiveram um aumento para a dose recomendada de 1,0 mg/kg a cada 2 semanas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa de agalsidase beta a adultos em doses de 0,3 mg, 1 mg e 3 mg/kg de peso corporal, os valores da AUC aumentaram proporcionalmente à dose, mais do que seria de esperar, devido a uma diminuição da depuração, indicando uma depuração saturada. O tempo de eliminação de semi-vida foi dependente da dose e variou entre 45 e 100 minutos.

Após administração intravenosa de agalsidase beta a adultos com um tempo de perfusão de aproximadamente 300 minutos e numa dose de 1mg/kg de peso corporal, de duas em duas semanas, a concentração plasmática média C_{max} variou entre 2000-3500 ng/ml, enquanto que a AUC_{inf} variou entre 370-780 $\mu\text{g min/ml}$. A V_{ss} variou entre 8.3-40.8 l, a depuração plasmática variou entre 119-345 ml/min e a semi-vida de eliminação média variou entre 80-120 minutos.

A agalsidase beta é uma proteína que é metabolizada por hidrólise peptídica. Consequentemente, pensa-se que uma função hepática alterada não afetará a farmacocinética de agalsidase beta de um modo clinicamente significativo. A eliminação renal de agalsidase beta é considerada uma via menor para a depuração.

População pediátrica

A farmacocinética do Fabrazyme foi igualmente avaliada em dois estudos pediátricos. Num desses estudos, 15 doentes pediátricos com dados farmacocinéticos disponíveis, com idades dos 8,5 aos 16 anos, pesando entre 27,1 e 64,9 kg foram tratados com 1,0 mg/kg a cada 2 semanas. Nesta população, a depuração de agalsidase beta não foi influenciada pelo peso. O valor na linha de base de CL de base era de 77 mL/min com um volume de distribuição em estado estacionário (V_{ss}) de 2,6 L; a semi-vida era de 55 min. Após a seroconversão da IgG, a depuração diminuiu para 35 mL/min, a V_{ss} aumentou para 5,4 L, e a semi-vida aumentou para 240 min. O efeito real destas modificações após seroconversão consistiu num aumento de exposição de 2 a 3 vezes com base na AUC e C_{max} . Não

foram detectadas questões de segurança inesperadas em doentes com um aumento da exposição após a seroconversão.

Noutro estudo com 30 doentes pediátricos com dados farmacocinéticos disponíveis, com idades entre os 5 e os 18 anos, tratados com dois regimes de dose mais baixa de 0,5 mg/kg a cada 2 semanas e 1,0 mg/kg a cada 4 semanas, a CL média foi de 4,6 e 2,3 ml/min/kg, respetivamente, a Vss média foi de 0,27 e 0,22 l/kg, respetivamente, e a semi-vida de eliminação média foi de 88 e 107 minutos, respetivamente. Após a seroconversão de IgG, não houve alteração aparente na CL (+24% e +6%, respetivamente), enquanto a Vss foi 1,8 e 2,2 vezes maior, sendo o efeito real uma pequena diminuição da Cmax (até -34% e -11%, respetivamente) e nenhuma alteração na AUC (-19% e -6%, respetivamente).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade com dose única ou com doses repetidas e de toxicidade embrionária/fetal. Não foram realizados estudos relacionados com outras fases do desenvolvimento. Não se prevê um potencial genotóxico e carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Sódio, dihidrogenofosfato mono-hidratado (E339)

Fosfato de disódio hepta-hidratado (E339)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos na mesma perfusão.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Soluções reconstituídas e diluídas

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, as condições de conservação do medicamento antes da sua utilização, são da responsabilidade do utilizador. A solução reconstituída não pode ser conservada e deve ser imediatamente diluída; apenas a solução diluída pode ser mantida até 24 horas a 2 °C - 8 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Fabrazyme 35 mg é fornecido em frascos para injetáveis de vidro transparente do Tipo I de 20 ml. O fecho consiste numa rolha de butilo siliconizada e num selo de alumínio com uma cápsula plástica destacável.

Tamanho das embalagens: 1, 5 e 10 frascos para injetáveis por caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Fabrazyme 5 mg é fornecido em frascos para injetáveis de vidro transparente do Tipo I de 5 ml. O fecho consiste numa rolha de butilo siliconizada e num selo de alumínio com uma cápsula plástica destacável.

Tamanho das embalagens: 1, 5 e 10 frascos para injetáveis por caixa.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis, diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% e depois administrado por perfusão intravenosa. Deve ser utilizada uma técnica asséptica

O número de frascos para injetáveis devem ser determinados para serem reconstituídos com base no peso de cada doente individual e os frascos para injetáveis necessários devem ser retirados do frigorífico a fim de permitir que atinjam a temperatura ambiente (em aproximadamente 30 minutos). Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme destina-se apenas a utilização única.

Reconstituição

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme 35 mg tem de ser reconstituído com 7,2 ml de água para preparações injetáveis. Um impacto violento da água para preparações injetáveis sobre o pó e a formação de espuma devem ser evitados. A técnica para tal consiste na adição lenta gota a gota da água para preparações injetáveis no interior do frasco e não diretamente sobre o liofilizado. Cada frasco para injetáveis deve ser rolado e inclinado suavemente. O frasco não deve ser invertido, abanado nem agitado.

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme 5 mg tem de ser reconstituído com 1,1 ml de água para preparações injetáveis. Um impacto violento da água para preparações injetáveis sobre o pó e a formação de espuma devem ser evitados. A técnica para tal consiste na adição lenta gota a gota da água para preparações injetáveis no interior do frasco e não diretamente sobre o liofilizado. Cada frasco deve ser rolado e inclinado suavemente. O frasco não deve ser invertido, abanado nem agitado.

A solução reconstituída contém 5 mg de agalsidase beta por ml e apresenta-se sob a forma de uma solução incolor e límpida. O pH da solução reconstituída é aproximadamente de 7,0. Antes de proceder à diluição, a solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de matéria particulada e de descoloração. A solução não deve ser utilizada se forem observadas partículas estranhas ou se a solução estiver descolorada.

Após reconstituição, recomenda-se a diluição imediata dos frascos para injetáveis, para minimizar a formação de partículas proteicas com o passar do tempo.

Diluição

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Antes de adicionar o volume reconstituído de Fabrazyme, necessário para a dose do doente, recomenda-se a remoção de um volume equivalente de solução injetável de cloreto de sódio a 0.9% do saco de perfusão.

O ar de dentro do saco de perfusão deve ser removido para minimizar a interface ar/líquido.

Devem ser lentamente extraídos 7,0 ml (igual a 35 mg) de solução reconstituída de cada frasco para injetáveis até ao volume total necessário para a dose do doente. Agulhas de filtro não devem ser utilizadas e a formação de espuma deve ser evitada.

A solução reconstituída deve ser lentamente injetada diretamente na solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (não em qualquer espaço de ar remanescente) até perfazer uma concentração final entre 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. O volume total de cloreto de sódio para perfusão numa solução de 0,9% (entre 50 e 500 ml) deve ser determinado com base na dose individual. Para doses inferiores a 35 mg um mínimo de 50 ml deve ser utilizado, para doses entre 35 e 70 mg um mínimo de 100 ml deve ser utilizado, para doses entre 70 e 100 mg um mínimo de 250 ml deve ser utilizado e para doses superiores a 100 mg apenas devem ser utilizados 500 ml. O saco de perfusão deve ser invertido suavemente ou lentamente massajado para misturar a solução diluída. O saco de perfusão não deve ser mexido ou agitado excessivamente.

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Antes de adicionar o volume reconstituído de Fabrazyme, necessário para a dose do doente, recomenda-se a remoção de um volume equivalente de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% do saco de perfusão.

O ar de dentro do saco de perfusão deve ser removido para minimizar a interface ar/líquido.

Deve ser lentamente extraído 1,0 ml (igual a 5 mg) de solução reconstituída de cada frasco para injetáveis até ao volume total necessário para a dose do doente. Agulhas de filtro não devem ser utilizadas e a formação de espuma deve ser evitada.

A solução reconstituída deve ser lentamente injetada diretamente na solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (não em qualquer espaço de ar remanescente) até perfazer uma concentração final entre 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. O volume total de cloreto de sódio para perfusão numa solução de 0,9% (entre 50 e 500 ml) deve ser determinado com base na dose individual. Para doses inferiores a 35 mg um mínimo de 50 ml deve ser utilizado, para doses entre 35 e 70 mg um mínimo de 100 ml deve ser utilizado, para doses entre 70 e 100 mg um mínimo de 250 ml deve ser utilizado e para doses superiores a 100 mg apenas devem ser utilizados 500 ml. O saco de perfusão deve ser invertido suavemente ou lentamente massajado para misturar a solução diluída. O saco de perfusão não deve ser mexido ou agitado excessivamente.

Administração

Recomenda-se a administração da solução diluída através de um filtro em-linha de 0,2 µm e baixa ligação às proteínas para remover quaisquer partículas proteicas, o que não levará a qualquer perda de atividade de agalsidase beta. O ritmo inicial de perfusão IV não deve ser superior a 0,25 mg/min (15 mg/hora). A taxa de perfusão pode ser diminuída em caso de reações associadas à perfusão.

Depois da tolerância do doente estar bem estabelecida, o ritmo de perfusão pode ser aumentado em incrementos de 0,05 a 0,083 mg/min (aumentos de 3 a 5 mg/hora) em cada perfusão subsequente. Em ensaios clínicos com doentes clássicos, a taxa de perfusão foi aumentada progressivamente para atingir uma duração mínima de 2 horas. Este objetivo foi atingido após 8 perfusões iniciais a 0,25 mg/min (15 mg/hora), sem quaisquer RAPs, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma. Foi permitida uma nova redução do tempo de perfusão para 1,5 horas para os doentes sem novas RAPs durante as últimas 10 perfusões ou sem efeitos indesejáveis graves notificados nas últimas 5 perfusões. Cada aumento de 0,083 mg/min (~5 mg/hora) da taxa de perfusão foi mantido por 3 perfusões consecutivas, sem quaisquer RAPs novas, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma, antes dos aumentos subsequentes da taxa.

Para doentes com peso < 30 kg, a taxa de perfusão máxima deve manter-se a 0,25 mg/min (15 mg/hora).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/188/001

EU/1/01/188/002

EU/1/01/188/003

EU/1/01/188/004

EU/1/01/188/005

EU/1/01/188/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de Agosto de 2001

Data da última renovação: 28 de Julho de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Genzyme Corporation
8 ,45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as actividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer actualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR actualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização em casa do Fabrazyme, o Titular da AIM em cada Estado Membro, deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com as Autoridades Nacionais Competentes.

O titular da AIM deve certificar-se de que, em cada Estado Membro onde o Fabrazyme é comercializado, todos os profissionais de saúde (PS) suscetíveis de prescrever Fabrazyme recebem o seguinte programa de formação que inclui guias para PS e doentes/cuidadores;

Materiais Educacionais para o PS:

Os materiais educacionais dos PS incluem os seguintes elementos:

- Guia para o PS
- Resumo das Características do Medicamento

Guia para o PS:

Para minimizar o risco de reações de hipersensibilidade e erros de medicação da perfusão em casa, o guia para o PS contém as seguintes informações importantes de segurança para apoiar os profissionais de saúde (a prescrever e/ou administrar o Fabrazyme) no tratamento de doentes que recebem o Fabrazyme em casa:

Informações para os PS que prescrevem Fabrazyme:

- Informações sobre o risco de erros de medicação potencialmente relacionados com a utilização de Fabrazyme em casa,
- Critérios para determinar a elegibilidade do doente para perfusão em casa,
- Uso de um registo diário,
- Informações sobre a necessidade de fornecer material para todos os doentes que recebem perfusões de Fabrazyme em casa.

Informações para os PS que administram Fabrazyme:

- Informações sobre o risco de erros de medicação potencialmente relacionados com a utilização de Fabrazyme em casa, com foco nas ações necessárias para evitar erros de medicação que possam ocorrer em casa,
- Informações sobre o risco de reações de hipersensibilidade, incluindo os sinais e sintomas de hipersensibilidade e as ações recomendadas quando os sintomas ocorrem,
- Uso de um registo diário,
- Informações sobre a preparação e administração da perfusão de Fabrazyme,
- Treino sobre a preparação e administração da preparação de Fabrazyme (para doentes que vão autoadministrar o medicamento),
- Informações sobre a necessidade de fornecer material para todos os doentes que recebem perfusões de Fabrazyme em casa.

Materiais Educacionais para o Doente:

Os materiais educacionais dos doentes incluem os seguintes elementos:

- Guia para o doente
- Folheto informativo para o doente.

Guia para o doente

O guia para o doente contém os seguintes elementos:

- Informação sobre o risco de reações de hipersensibilidade, incluindo os sinais e sintomas de hipersensibilidade e as ações recomendadas quando os sintomas ocorrem,
- Uso de um registo diário,
- Instruções claras e detalhadas sobre a reconstituição e administração do medicamento (aplicável apenas àqueles que se autoadministram).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS, 5 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
agalsidase beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém um valor nominal de 35 mg de agalsidase beta. Após reconstituição com 7,2 ml de água para preparações injetáveis, cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém 5 mg/ml (35 mg/7 ml) de agalsidase beta.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

manitol (E421)
Sódio, dihidrogenofosfato mono-hidratado (E339)
fosfato de disódio, hepta-hidratado (E339)
Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução de perfusão
1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão
5 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.
10 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Exclusivamente para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Toda a solução não utilizada deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/188/001 1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/01/188/002 5 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/01/188/003 5 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Fabrazyme 35 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
agalsidase beta
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. :

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS, 5 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
agalsidase beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém um valor nominal de 5 mg de agalsidase beta. Após reconstituição com 1,1 ml de água para preparações injetáveis, cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém 5 mg/ml de agalsidase beta.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421)
Sódio, dihidrogenofosfato mono-hidratado (E339)
fosfato de disódio, hepta-hidratado (E339)
Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.
5 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.
10 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Exclusivamente para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Toda a solução não utilizada deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/188/004 1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/01/188/005 5 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/01/188/006 10 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Fabrazyme 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
agalsidase beta
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. :

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão. agalsidase beta

- **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fabrazyme e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Fabrazyme
3. Como utilizar Fabrazyme
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fabrazyme
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fabrazyme e para que é utilizado

Fabrazyme contém a substância ativa agalsidase beta e é usado como terapêutica de substituição enzimática na doença de Fabry, na qual o nível da atividade da enzima α -galactosidase está ausente ou é inferior ao normal. Se sofrer da doença de Fabry, uma substância gorda, chamada globotriaosilceramida (GL-3), não é removida das células do seu corpo e começa a acumular-se nas paredes dos vasos sanguíneos dos órgãos.

Fabrazyme está indicado para ser utilizado na terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

Fabrazyme é indicado em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade.

2. O que precisa de saber antes de tomar Fabrazyme

Não utilize Fabrazyme

- se tem alergia à agalsidase beta ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Fabrazyme.

Se for tratado com Fabrazyme, pode desenvolver reações relacionadas com a perfusão. Uma reação relacionada com a perfusão consiste em qualquer efeito indesejável que ocorra durante a perfusão ou até ao final do dia de perfusão (ver secção 4). Se tiver uma reação destas, deve **informar o seu médico imediatamente**. Poderá ter de receber medicamentos adicionais para prevenir a ocorrência destas reações.

Crianças e adolescentes

Não foram efetuados estudos clínicos em crianças dos 0 – 4 anos de idade. Os riscos e benefícios de Fabrazyme nas crianças com idades entre os 5 e os 7 anos não foram ainda estabelecidos e, por isso, nenhuma dose pode ser recomendada para este grupo etário.

Outros medicamentos e Fabrazyme

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico caso esteja a tomar medicamentos que contenham cloroquina, amiodarona, benoquina ou gentamicina. Existe um risco teórico de diminuição da atividade da agalsidase beta.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não se recomenda a utilização de Fabrazyme durante a gravidez. Não existe experiência de utilização de Fabrazyme em mulheres grávidas. Não se recomenda a utilização de Fabrazyme durante o aleitamento. Fabrazyme pode passar para o leite materno.

Não foram efetuados estudos para examinar os efeitos de Fabrazyme sobre a fertilidade.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir tonturas, sonolência, vertigens ou desmaio durante, ou pouco depois da administração de Fabrazyme (ver secção 4). Fale primeiro com o seu médico.

Fabrazyme contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Fabrazyme

Fabrazyme é administrado numa veia através de um sistema gota-a-gota (por perfusão intravenosa). É fornecido como um pó que será misturado com água estéril antes de ser administrado (ver informação para profissionais de saúde no final deste folheto).

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Fabrazyme será utilizado apenas sob a supervisão de um médico com conhecimentos no tratamento da doença de Fabry. O seu médico poderá aconselhá-lo a continuar o tratamento em casa, no caso de respeitar todos os critérios. Fale com o seu médico caso prefira fazer o tratamento em casa.

A dose recomendada de Fabrazyme para adultos é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas. Não são necessárias alterações da dose em doentes com compromisso renal.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada de Fabrazyme para crianças e adolescentes dos 8 – 16 anos é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de duas em duas semanas. Não são necessárias alterações da dose em doentes com compromisso renal.

Se utilizar mais Fabrazyme do que deveria

Demonstrou-se que doses até 3 mg/kg de peso corporal são seguras.

Caso se tenha esquecido de utilizar Fabrazyme

Se não fez uma perfusão de Fabrazyme, contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Nos estudos clínicos, os efeitos indesejáveis foram maioritariamente observados nos doentes durante a administração do medicamento ou pouco depois da mesma (“reações associadas à perfusão”). Reações alérgicas graves de perigo de vida (“reações anafiláticas”) foram notificadas em alguns doentes. Se tiver algum efeito indesejável grave, **informe o seu médico imediatamente**.

Os sintomas muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem arrepios, febre, sensação de frio, náuseas, vômitos, dor de cabeça e sensações cutâneas anormais, tais como ardor e formiguelo. O seu médico pode decidir baixar a taxa de perfusão ou administrar outros medicamentos para prevenir tais reações.

Lista de outros efeitos indesejáveis:

Frequentes (afetam até 1 em cada 10 pessoas):

- | | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
| • dor no peito | • sonolência | • fadiga |
| | • batimento cardíaco acelerado | • rubores |
| • dificuldade em respirar | • dor abdominal | • dor |
| • palidez | • dor nas costas | • aperto na garganta |
| • comichão | • eritema na pele | • tonturas |
| • secreção lacrimal alterada | • batimento cardíaco reduzido | • palpitações |
| • fraqueza | • letargia | • sensibilidade à dor reduzida |
| • zumbidos | • síncope | • sensação de queimadura |
| • congestão nasal | • tosse | • pieira |
| • diarreia | • desconforto abdominal | • urticária |
| • vermelhidão | • face inchada | • dor nas extremidades |
| • dor muscular | • dor nas articulações | • nasofaringite |
| • aumento da pressão sanguínea | • diminuição da pressão sanguínea | • afrontamentos |
| • inchaço súbito da face ou da garganta | • desconforto no peito | • sensação de calor |
| • inchaço nas extremidades | • edema da face | • hipertermia |
| • vertigens | • dificuldade exagerada em respirar | • diminuição da sensibilidade da boca |
| • desconforto no estômago | • rigidez muscular | • rigidez musculoesquelética |
| • espasmos musculares | | |

Pouco frequentes (afetam até 1 em cada 100 pessoas):

- | | | |
|-------------------------------|--------------------------|--|
| • tremores | • comichão na vista | • fraco batimento cardíaco devido a perturbações da condução |
| • olhos vermelhos | • ouvidos inchados | • aumento da sensibilidade à dor |
| • dor de ouvidos | • broncoespasmo | • congestão do tracto respiratório superior |
| • dor de garganta | • corrimento nasal | • reação na pele avermelhada |
| • respiração rápida | • desconforto abdominal | |
| • reação na pele com comichão | • desconforto da pele | • descoloração da pele (manchas arroxeadas) |
| • sentimento de frio e calor | • dor musculoesquelética | • frio nas extremidades |

- dificuldade em engolir
- dor no local da perfusão
- reação no local da perfusão
- rinite
- estado gripal
- desconforto generalizado
- coagulação sanguínea no local da injeção
- descoloração da pele
- inchaço

Desconhecido (frequentemente, não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Níveis baixos de oxigénio no sangue
- Inflamação vascular grave

Em alguns doentes inicialmente tratados com a dose recomendada, e cuja dose tenha sido posteriormente reduzida durante um período prolongado, alguns dos sintomas da doença de Fabry foram comunicados com mais frequência.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fabrazyme

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento depois do prazo de validade impresso no rótulo após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)

Soluções reconstituídas e diluídas

A solução reconstituída não pode ser conservada e deve ser imediatamente diluída; apenas a solução diluída pode ser mantida até 24 horas a 2 °C -8 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fabrazyme

- A substância ativa é a agalsidase beta, um frasco para injetáveis contém 35 mg. Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 5 mg de agalsidase beta por ml.
- Os outros ingredientes são
 - Manitol (E421)
 - Sódio, dihidrogenofosfato mono-hidratado (E339)
 - fosfato de disódio , hepta-hidratado (E339)

Qual o aspecto de Fabrazyme e conteúdo da embalagem

Fabrazyme é fornecido como um pó branco ou quase branco. Após a reconstituição é um líquido límpido, incolor, isento de partículas estranhas. A solução reconstituída deve ser diluída posteriormente. Existe em embalagens de 1, 5, ou 10 frascos. Poderão não ser comercializados alguns tamanhos de embalagem

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: 39 02 39394275

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Irlanda do Norte)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização – reconstituição, diluição e administração

O pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis, diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% e, em seguida, administrado por perfusão intravenosa.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não o seja, a conservação e condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador. A solução reconstituída não pode ser conservada e deve ser imediatamente diluída; apenas a solução diluída pode ser conservada até 24 horas a 2°C-8°C.

Utilização de uma técnica asséptica

1. DO número de frascos para injetáveis deve ser determinado para serem reconstituídos com base no peso de cada doente individual e os frascos para injetáveis necessários devem ser removidos do frigorífico a fim de permitir que atinjam a temperatura ambiente (em aproximadamente 30 minutos). Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme destina-se apenas a utilização única.

Reconstituição

2. Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme 35 mg deve ser reconstituído com 7,2 ml de água para preparações injetáveis. Um impacto violento da água para preparações injetáveis sobre o pó e a formação de espuma na solução devem ser evitados. A técnica utilizada consiste na adição lenta gota a gota da água para preparações injetáveis no interior do frasco e não diretamente sobre o liofilizado. Cada frasco deve ser rolado e inclinado suavemente. O frasco não deve ser invertido, abanado ou agitado.
3. A solução reconstituída contém 5 mg de agalsidase beta por ml, e apresenta-se sob a forma de uma solução incolor e límpida. O pH da solução reconstituída é aproximadamente de 7,0. Antes de proceder à diluição, a solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de matéria particulada e de descoloração. A solução não deve ser utilizada se forem observadas partículas estranhas ou se a solução estiver descolorada.
4. Após reconstituição, recomenda-se a diluição imediata dos frascos para injetáveis, para minimizar a formação de partículas proteicas com o passar do tempo.
5. Parte do medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Diluição

6. Antes de adicionar o volume reconstituído de Fabrazyme necessário para a dose do doente, ao saco de perfusão de cloreto de sódio a 0,9%, recomenda-se a remoção de um volume equivalente de solução injetável do saco.
7. O ar de dentro do saco de perfusão deve ser removido para minimizar a interface ar/líquido.
8. Devem ser lentamente extraídos 7,0 ml (igual a 35 mg) de solução reconstituída de cada frasco para injetáveis até ao volume total necessário para a dose do doente. Agulhas de filtro não devem ser utilizadas e a formação de espuma deve ser evitada.
9. A solução reconstituída deve ser lentamente injetada diretamente na solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (não em qualquer espaço de ar remanescente) até perfazer uma concentração final entre 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. O volume total de cloreto de sódio para perfusão numa solução de 0,9% (entre 50 e 500 ml) deve ser determinado com base na dose individual. Para doses inferiores a 35 mg um mínimo de 50 ml deve ser utilizado, para doses entre 35 e 70 mg um mínimo de 100 ml deve ser utilizado, para doses entre 70 e 100 mg um mínimo de 250 ml deve ser utilizado e para doses superiores a 100 mg apenas devem ser utilizados 500 ml. O saco de perfusão deve ser invertido suavemente e massajado lentamente para misturar a solução diluída. O saco de infusão não deve ser mexido ou agitado excessivamente.

Administração

10. Recomenda-se a administração da solução diluída através de um filtro em-linha de 0,2 µm e baixa ligação às proteínas para remover quaisquer partículas proteicas, o que não levará a qualquer perda de atividade de agalsidase beta. O ritmo inicial de perfusão IV não deve ser superior a 0,25 mg/min (15 mg/hora). A taxa de perfusão pode ser diminuída em caso de reações associadas à perfusão.

Depois da tolerância do doente estar bem estabelecida, o ritmo de perfusão pode ser aumentado em incrementos de 0,05 a 0,083 mg/min (aumentos de 3 a 5 mg/hora) em cada perfusão subsequente. Em ensaios clínicos com doentes clássicos, a taxa de perfusão foi aumentada progressivamente para atingir uma duração mínima de 2 horas. Este objetivo foi atingido após 8 perfusões iniciais a 0,25 mg/min (15 mg/hora), sem quaisquer RAPs, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma. Foi permitida uma nova redução do tempo de perfusão para 1,5 horas para os doentes sem novas RAPs durante as últimas 10 perfusões ou sem efeitos indesejáveis graves notificados nas últimas 5 perfusões. Cada aumento de 0,083 mg/min (~5 mg/hora) da taxa de perfusão foi mantido por 3 perfusões consecutivas, sem quaisquer RAPs novas, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma, antes dos aumentos subsequentes da taxa.

Para doentes com peso < 30 kg, a taxa de perfusão máxima deve manter-se a 0,25 mg/min (15 mg/hora).

Folheto informativo: Informação para o doente

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão. agalsidase beta

- **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fabrazyme e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Fabrazyme
3. Como utilizar Fabrazyme
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fabrazyme
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fabrazyme e para que é utilizado

Fabrazyme contém a substância ativa agalsidase beta e é usado como terapêutica de substituição enzimática na doença de Fabry, na qual o nível da atividade da enzima α -galactosidase está ausente ou é inferior ao normal. Se sofrer da doença de Fabry, uma substância gorda, chamada globotriaosilceramida (GL-3), não é removida das células do seu corpo e começa a acumular-se nas paredes dos vasos sanguíneos dos órgãos.

Fabrazyme está indicado para ser utilizado na terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

Fabrazyme é indicado em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade.

2. O que precisa de saber antes de tomar Fabrazyme

Não utilizar Fabrazyme

- se tem alergia à agalsidase beta ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Fabrazyme.

Se for tratado com Fabrazyme, pode desenvolver reações relacionadas com a perfusão. Uma reação relacionada com a perfusão consiste em qualquer efeito indesejável que ocorra durante a perfusão ou até ao final do dia de perfusão (ver secção 4). Se tiver uma reação destas, deve **informar o seu médico imediatamente**. Poderá ter de receber medicamentos adicionais para prevenir a ocorrência destas reações.

Crianças e adolescentes

Não foram efetuados estudos clínicos em crianças dos 0 – 4 anos de idade. Os riscos e benefícios de Fabrazyme nas crianças com idades entre os 5 e os 7 anos não foram ainda estabelecidos e, por isso, nenhuma dose pode ser recomendada para este grupo etário.

Outros medicamentos e Fabrazyme

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico caso esteja a tomar medicamentos que contenham cloroquina, amiodarona, benoquina ou gentamicina. Existe um risco teórico de diminuição da atividade da agalsidase beta.

Gravidez amamentação e fertilidade

Não se recomenda a utilização de Fabrazyme durante a gravidez. Não existe experiência de utilização de Fabrazyme em mulheres grávidas. Não se recomenda a utilização de Fabrazyme durante o aleitamento. Fabrazyme pode passar para o leite materno.

Não foram efetuados estudos para examinar os efeitos de Fabrazyme sobre a fertilidade.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir tonturas, sonolência, vertigens ou desmaio durante, ou pouco depois da administração de Fabrazyme (ver secção 4). Fale primeiro com o seu médico.

Fabrazyme contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Fabrazyme

Fabrazyme é administrado numa veia através de um sistema gota-a-gota (por perfusão intravenosa). É fornecido como um pó que será misturado com água estéril antes de ser administrado (ver informação para profissionais de saúde no final deste folheto).

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Fabrazyme será utilizado apenas sob a supervisão de um médico com conhecimentos no tratamento da doença de Fabry. O seu médico poderá aconselhá-lo a continuar o tratamento em casa, no caso de respeitar todos os critérios. Fale com o seu médico caso prefira fazer o tratamento em casa.

A dose recomendada de Fabrazyme para adultos é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas. Não são necessárias alterações da dose em doentes com compromisso renal.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada de Fabrazyme para crianças e adolescentes dos 8 – 16 anos é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de duas em duas semanas. Não são necessárias alterações da dose em doentes com compromisso renal.

Se utilizar mais Fabrazyme do que deveria

Demonstrou-se que doses até 3 mg/kg de peso corporal são seguras.

Caso se tenha esquecido de utilizar Fabrazyme

Se não fez uma perfusão de Fabrazyme, contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Nos estudos clínicos, os efeitos indesejáveis foram maioritariamente observados nos doentes durante a administração do medicamento ou pouco depois da mesma (“reações associadas à perfusão”). Reações alérgicas graves de perigo de vida (“reações anafiláticas”) foram notificadas em alguns doentes. Se tiver algum efeito indesejável grave, **informe o seu médico imediatamente**.

Os sintomas muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem arrepios, febre, sensação de frio, náuseas, vômitos, dor de cabeça e sensações cutâneas anormais, tais como ardor e formiguelo. O seu médico pode decidir baixar a taxa de perfusão ou administrar outros medicamentos para prevenir tais reações.

Lista de outros efeitos indesejáveis:

Frequentes (afetam até 1 em cada 10 pessoas):

- | | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
| • dor no peito | • sonolência | • fadiga |
| | • batimento cardíaco acelerado | • rubores |
| • dificuldade em respirar | • dor abdominal | • dor |
| • palidez | • dor nas costas | • aperto na garganta |
| • comichão | • eritema da pele | • tonturas |
| • secreção lacrimal alterada | • batimento cardíaco reduzido | • palpitações |
| • fraqueza | • letargia | • sensibilidade à dor reduzida |
| • zumbidos | • síncope | • sensação de queimadura |
| • congestão nasal | • tosse | • pieira |
| • diarreia | • desconforto abdominal | • urticária |
| • vermelhidão | • face inchada | • dor nas extremidades |
| • dor muscular | • dor nas articulações | • nasofaringite |
| • aumento da pressão sanguínea | • diminuição da pressão sanguínea | • afrontamentos |
| • inchaço súbito da face ou da garganta | • desconforto no peito | • sensação de calor |
| • inchaço nas extremidades | • edema da face | • hipertermia |
| • vertigens | • dificuldade exagerada em respirar | • diminuição da sensibilidade da boca |
| • desconforto no estômago | • rigidez muscular | • rigidez musculoesquelética |
| • espasmos musculares | | |

Pouco frequentes (afetam até 1 em cada 100 pessoas):

- | | | |
|-------------------------------|--------------------------|--|
| • tremores | • comichão na vista | • fraco batimento cardíaco devido a perturbações da condução |
| • olhos vermelhos | • ouvidos inchados | • aumento da sensibilidade à dor |
| • dor de ouvidos | • broncoespasmo | • congestão do tracto respiratório superior |
| • dor de garganta | • corrimento nasal | • reação na pele avermelhada |
| • respiração rápida | • desconforto abdominal | |
| • reação na pele com comichão | • desconforto da pele | • descoloração da pele (manchas arroxeadas) |
| • sentimento de frio e calor | • dor musculoesquelética | • frio nas extremidades |

- dificuldade em engolir
- dor no local da perfusão
- reação no local da perfusão
- rinite
- estado gripal
- desconforto generalizado
- coagulação sanguínea no local da injeção
- descoloração da pele
- inchaço

Desconhecido (frequentemente, não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Níveis baixos de oxigénio no sangue
- Inflamação vascular grave

Em alguns doentes inicialmente tratados com a dose recomendada, e cuja dose tenha sido posteriormente reduzida durante um período prolongado, alguns dos sintomas da doença de Fabry foram comunicados com mais frequência.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fabrazyme

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento depois do prazo de validade impresso no rótulo após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)

Soluções reconstituídas e diluídas

A solução reconstituída não pode ser conservada e deve ser imediatamente diluída; apenas a solução diluída pode ser mantida até 24 horas a 2 °C -8 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fabrazyme

- A substância ativa é a agalsidase beta, um frasco para injetáveis contém 5 mg. Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 5 mg de agalsidase beta por ml.
- Os outros ingredientes são
 - Manitol (E421)
 - Sódio, dihidrogenofosfato mono-hidratado (E339)
 - fosfato de disódio, hepta-hidratado (E339)

Qual o aspecto de Fabrazyme e conteúdo da embalagem

Fabrazyme é fornecido como um pó branco ou quase branco. Após a reconstituição é um líquido límpido, incolor, isento de partículas estranhas. A solução reconstituída deve ser diluída posteriormente. Existe em embalagens de 1, 5, ou 10 frascos. Poderão não ser comercializados alguns tamanhos de embalagem

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Irlanda do Norte)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização – reconstituição, diluição e administração

O pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis, diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% e, em seguida, administrado por perfusão intravenosa.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não o seja, a conservação e condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador. A solução reconstituída não pode ser conservada e deve ser imediatamente diluída; apenas a solução diluída pode ser conservada até 24 horas a 2°C-8°C.

Utilização de uma técnica asséptica

1. O número de frascos para injetáveis deve ser determinado para serem reconstituídos com base no peso de cada doente individual e os frascos para injetáveis necessários devem ser removidos do frigorífico a fim de permitir que atinjam a temperatura ambiente (em aproximadamente 30 minutos). Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme destina-se apenas a utilização única.

Reconstituição

2. Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme 5 mg deve ser reconstituído com 1,1 ml de água para preparações injetáveis. Um impacto violento da água para preparações injetáveis sobre o pó e a formação de espuma na solução devem ser evitados. A técnica utilizada consiste na adição lenta gota a gota da água para preparações injetáveis no interior do frasco e não diretamente sobre o liofilizado. Cada frasco deve ser rolado e inclinado suavemente. O frasco não deve ser invertido, abanado ou agitado.
3. A solução reconstituída contém 5 mg de agalsidase beta por ml, e apresenta-se sob a forma de uma solução incolor e límpida. O pH da solução reconstituída é aproximadamente de 7,0. Antes de proceder à diluição, a solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de matéria particulada e de descoloração. A solução não deve ser utilizada se forem observadas partículas estranhas ou se a solução estiver descolorada.
4. Após reconstituição, recomenda-se a diluição imediata dos frascos para injetáveis, para minimizar a formação de partículas proteicas com o passar do tempo.
5. Parte do medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Diluição

6. Antes de adicionar o volume reconstituído de Fabrazyme necessário para a dose do doente, , recomenda-se a remoção de um volume equivalente de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% do saco de perfusão.
7. O ar de dentro do saco de perfusão deve ser removido para minimizar a interface ar/líquido.
8. Deve ser lentamente extraído 1,0 ml (igual a 5 mg) de solução reconstituída de cada frasco para injetáveis até ao volume total necessário para a dose do doente. Agulhas de filtro não devem ser utilizadas e a formação de espuma deve ser evitada.
9. A solução reconstituída deve ser lentamente injetada diretamente na solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (não em qualquer espaço de ar remanescente) até perfazer uma concentração final entre 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. O volume total de cloreto de sódio para perfusão numa solução de 0,9% (entre 50 e 500 ml) deve ser determinado com base na dose individual. Para doses inferiores a 35 mg um mínimo de 50 ml deve ser utilizado, para doses entre 35 e 70 mg um mínimo de 100 ml deve ser utilizado, para doses entre 70 e 100 mg um mínimo de 250 ml deve ser utilizado e para doses superiores a 100 mg apenas devem ser utilizados 500 ml. O saco de perfusão deve ser invertido suavemente e massajado lentamente para misturar a solução diluída. O saco de infusão não deve ser mexido ou agitado excessivamente.

Administração

10. Recomenda-se a administração da solução diluída através de um filtro em-linha de 0,2 µm e baixa ligação às proteínas para remover quaisquer partículas proteicas, o que não levará a qualquer perda de atividade de agalsidase beta. O ritmo inicial de perfusão IV não deve ser superior a 0,25 mg/min (15 mg/hora). A taxa de perfusão pode ser diminuída em caso de reações associadas à perfusão.

Depois da tolerância do doente estar bem estabelecida, o ritmo de perfusão pode ser aumentado em incrementos de 0,05 a 0,083 mg/min (aumentos de 3 a 5 mg/hora) em cada perfusão subsequente. Em ensaios clínicos com doentes clássicos, a taxa de perfusão foi aumentada progressivamente para atingir uma duração mínima de 2 horas. Este objetivo foi atingido após 8 perfusões iniciais a 0,25 mg/min (15 mg/hora), sem quaisquer RAPs, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma. Foi permitida uma nova redução do tempo de perfusão para 1,5 horas

para os doentes sem novas RAPs durante as últimas 10 perfusões ou sem efeitos indesejáveis graves notificados nas últimas 5 perfusões. Cada aumento de 0,083 mg/min (~5 mg/hora) da taxa de perfusão foi mantido por 3 perfusões consecutivas, sem quaisquer RAPs novas, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma, antes dos aumentos subsequentes da taxa.

Para doentes com peso < 30 kg, a taxa de perfusão máxima deve manter-se a 0,25 mg/min (15 mg/hora).